

## ⑫ 公開特許公報 (A) 平2-212497

⑬ Int. Cl. 5

C 07 F 15/00  
C 07 C 233/47  
// A 61 K 31/28  
33/24

識別記号

F  
ADU

庁内整理番号

6917-4H  
8519-4H  
7431-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)8月23日

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全5頁)

⑮ 発明の名称 新規白金錯体及びその製法

⑯ 特願 平1-32413

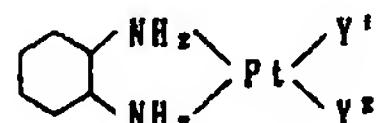
⑯ 出願 平1(1989)2月10日

⑰ 発明者 大 橋 理	京都府長岡市天神5丁目8番18号
⑰ 発明者 中 谷 正	大阪府高槻市東上牧2丁目20番18号
⑰ 発明者 西 田 卓 生	兵庫県尼崎市田能3丁目18番5号 イバノ山ハイツ104
⑰ 発明者 辻 原 健 二	埼玉県浦和市大字大牧1149番地133
⑰ 発明者 新 井 淑 久	千葉県船橋市西習志野2丁目25番15号
⑰ 出願人 田辺製薬株式会社	大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号
⑰ 代理人 弁理士 中嶋 正二	

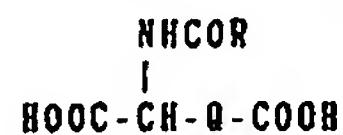
## 明細書

発明の名称

新規白金錯体及びその製法

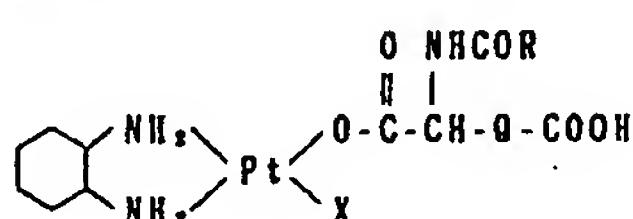
(但し、Y<sup>1</sup>及びY<sup>2</sup>は反応性残基を表す。)

で示される白金錯体と一般式



(但し、Rは水素原子または置換基を有することもある低級アルキル基、Qは低級アルキレン基を表す。)

で示されるジカルボン酸化合物またはその塩とを反応させた後、生成物をハロゲン化水素で処理し、要すれば生成物をその薬理的に許容し得る塩とすることを特徴とする、一般式



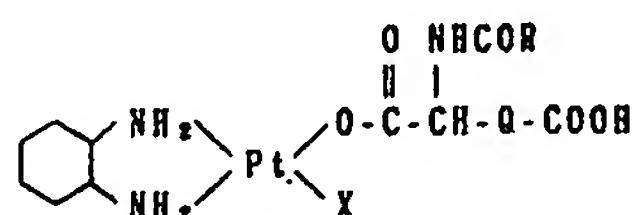
(但し、Rは水素原子または置換基を有することもある低級アルキル基、Xはハロゲン原子、Qは低級アルキレン基を表す。)

で示される白金錯体もしくはその薬理的に許容し得る塩。

2. Rが水素原子、低級アルキル基またはハロゲン低級アルキル基である請求項1記載の化合物。

3. Rが水素原子、低級アルキル基またはクロロ低級アルキル基である請求項1記載の化合物。

4. 一般式



(但し、Xはハロゲン原子を表し、R及びQは前記と同一意味を有する。)

で示される白金錯体もしくはその薬理的に許容し得る塩の製法。

## 発明の詳細な説明

## (産業上の利用分野)

本発明は優れた抗腫瘍作用を有する新規白金錯体に関する。

## (従来の技術)

シスプラチニン(化学名:シス-ジクロロジアンミン白金(II))に抗腫瘍作用が見出されて以来(ネイチャー(Nature)、第222巻、385頁(1969年))、各種ジアミンをリガンドとする白金錯体が合成され、その抗腫瘍作用が検討されている。しかしながら、従来既知の白金錯体の中には未だ限られた腫瘍に対してしか抗腫瘍活性を有しないなど充分な抗腫瘍効果を得難いものが多い。あるいはまた比較的良好な抗腫瘍活性を有するものも腎臓・聴覚器官に対して毒性があったり、もしくは水に対する溶解度が低く製剤化が困難であるとか生体内での臟器移行性に劣るといった難点がある(例えば、サイエンス(Science)、第192巻、774頁(1976年))こと等から、未だ臨床応用し得るもののが少ないので現状である。

の増殖を効果的に抑制して、生存期間を延長することができる。また、従来の白金錯体にみられるような腎毒性をほとんど示さないという特長もある。

さらに、本発明の白金錯体(1)の薬理的に許容し得る塩はそのままで、遊離カルボン酸型のものは中和剤(例えば、炭酸水素ナトリウム)を添加することにより、従来の白金錯体と比べて高い水溶性(例えばシスプラチニンに比べ5倍以上)を示す。

本発明の白金錯体の具体例としては、一般式(1)において、Rが水素原子、低級アルキル基またはハロゲノ低級アルキル基(例えばクロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、プロモメチル基)、Xがハロゲン原子、Qが低級アルキレン基である化合物があげられる。

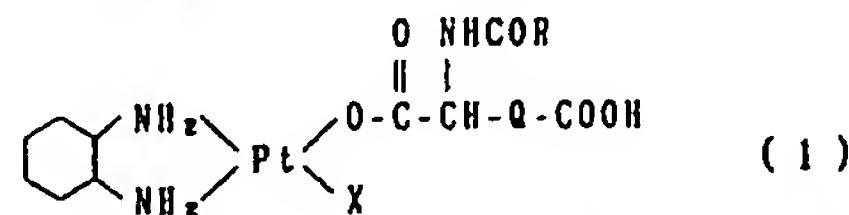
このうち、薬効上好ましい化合物は、Rが水素原子、低級アルキル基またはクロロ低級アルキル基(例えばクロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基)、Xがハロゲン原子、Qが

## (発明が解決しようとする課題)

本発明は、従来の抗腫瘍白金錯体のこのような欠点を改善し、毒性が弱くかつ高い水溶性をもつ白金錯体及びその製法を提供しようとするものである。

## (発明の構成及び効果)

本発明は一般式



(但し、Rは水素原子または置換基を有することもある低級アルキル基、Xはハロゲン原子、Qは低級アルキレン基を表す。)

で示される新規白金錯体、その薬理的に許容し得る塩及びその製法に関する。

本発明の白金錯体(1)は各種腫瘍に対し、優れた腫瘍増殖抑制効果を示す有用な医薬化合物である。とりわけ、固形腫瘍、腹水癌及び白血病などに対し優れた抗腫瘍作用を示すという特長があり、これらの腫瘍に罹患した温血動物の腫瘍細胞

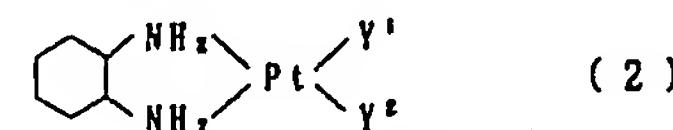
低級アルキレン基の化合物である。

より好ましい化合物は、Rが水素原子または低級アルキル基、Xがハロゲン原子、Qが低級アルキレン基の化合物である。これらの例において、低級アルキル基及び低級アルキレン基はそれぞれ炭素数が6以下のものを含むが、とりわけ炭素数2以下のものが好ましい。

なお、本発明の白金錯体(1)は、リガンドである1,2-ジアミノシクロヘキサン及び/またはジカルボン酸化合物の不斉炭素原子に基づく異性体、並びにそれらの混合物がいずれも含まれるが、トランス体、とりわけトランス-2体の1,2-ジアミノシクロヘキサンをリガンドとする錯体が好ましい。

本発明の白金錯体(1)は

## (A) 一般式



(但し、Y<sup>1</sup>及びY<sup>2</sup>は反応性残基を表す。)

で示される白金錯体と一般式



(但し、記号は前記と同一意味を有する。) で示されるジカルボン酸化合物またはその塩とを反応させ、ついで  
(B) 生成物をハロゲン化水素で処理し、  
(C) 要すれば生成物をその薬理的に許容し得る塩とすることにより製造することができる。

原料白金錯体(2)とジカルボン酸化合物(3)またはその塩との反応は、いずれも白金錯体製造の常法により実施することができる。原料白金錯体(2)としては、例えば、Y<sup>1</sup>及びY<sup>2</sup>が同一または異なって、ニトラト基、水酸基またはハロゲン原子であるか、または、Y<sup>1</sup>とY<sup>2</sup>が互いに結合してスルファト基を形成しているものを好適に用いることができる。Y<sup>1</sup>及びY<sup>2</sup>がニトラト基であるか、もしくはY<sup>1</sup>とY<sup>2</sup>が互いに結合してスルファト基を形成している原料白金錯体(2)はジカルボン酸化合物(3)のアルカリ金属塩と、Y<sup>1</sup>及びY<sup>2</sup>が水酸基である原料白金錯体(2)は遊離のジカルボ

ン酸化合物(3)と、また、Y<sup>1</sup>及びY<sup>2</sup>がハロゲン原子である原料白金錯体(2)はジカルボン酸化合物(3)の銀塩と、それぞれ反応させるのが好ましい。本反応は適当な溶媒(例えば水、含水アルコール)中、冷時でも加熱下でも実施できる。なお、原料化合物(2)とジカルボン酸化合物(3)の銀塩との反応は遠光下で行うのが好ましい。

ハロゲン化水素処理は、上記反応生成物にハロゲン化水素酸溶液を加えることによって行うことができる。本反応は冷時でも加熱下でも実施できる。

本発明の白金錯体(1)はマウスを用いた実験系において、サルコーマ180、エールリッヒ癌、吉田肉腫等の固形腫瘍及び腹水腫瘍に対して優れた抗腫瘍効果を示し、また、L1210、P388等の白血病に対しても優れた抗腫瘍効果を有する。とりわけ固形腫瘍に対しては優れた増殖抑制効果を奏する。このため、本発明の白金錯体(1)は、前立腺ガン、精巣ガン、膀胱腫瘍、

卵巣ガン、悪性リンパ腫、乳ガン、白血病等の各種腫瘍の治療に効果的に用いることができる。さらに、本発明の白金錯体(1)及びその薬理的に許容し得る塩は腎毒性をほとんど示さないという特長を有する。例えば、白血病L1210罹患マウスに100%の延命効果をもたらし得る必要量だけ投与した場合にも、腎機能障害の指標となる血中尿素窒素及びクレアチニンの濃度に影響を与えたなかった。

本発明の白金錯体(1)は遊離の形でも、またその薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に用いることができる。薬理的に許容し得る塩としては、無機あるいは有機塩基との塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩の如きアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩の如きアルカリ土類金属塩、亜鉛塩の如き重金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、エタノールアミン塩、塩基性アミノ酸塩の如き有機アミン塩が含まれる。

本発明の白金錯体(1)の投与量は投与方法、

患者の年齢、体重、状態及び疾患の程度によっても異なるが、通常1日当たり約10～500mg/m<sup>2</sup>、とりわけ約20～150mg/m<sup>2</sup>とするのが好ましい。

本発明の白金錯体(1)またはその薬理的に許容し得る塩は経口的にも非経口的にも投与することができ、また、常法により例えば錠剤、カプセル剤、散剤、注射剤、座剤のような適宜の医薬製剤として用いることができるが、非経口的に投与する場合にはとりわけ注射剤として用いるのが好ましい。

#### 実験例

一群5匹の雌性マウス( ICR系、5週令)の鼠蹊部皮下にサルコーマ180細胞(1.5 × 10<sup>6</sup>個)を移植する。移植24時間後からマウスの腹腔内に検体と炭酸水素ナトリウムの等モル水溶液を1日1回5日間連続投与し、投与終了から5日後の腫瘍重量を測定した。結果は下記第1表記載の通りである。

## 第1表

柱a) 検体No	投与量 (mg/kg/day)	注b) 抑制率 (%)	治療係数 (MTD/ED <sub>50</sub> )
1	25	Toxic (4/5)	
	12.5	81.6	9.6
	6.25	71.2	(12.5/1.30)
	3.12	40.5	
	1.56	38.3	
	0.78	9.2	
2	25	Toxic (3/5)	
	12.5	85.6	11.9
	6.25	81.2	(12.5/1.05)
	3.12	66.4	
	1.56	44.2	
	0.78	18.1	
3	25	Toxic (5/5)	
	12.5	78.3	10.9
	6.25	68.6	(12.5/1.15)
	3.12	47.3	
	1.56	34.7	
	0.78	24.5	

注 )  
a ) :  
検体 No.

## 1. 今日の（N-アラキド酸＝1-アラブ

1 クロロ (N-アセチル-β-D-グルタミノシクロヘキサン) 白  
2 -ジアミノシクロヘキサン) 白  
金 (II)

### 实施例 1

ジニトラト (トランス- $\epsilon$ -1, 2-ジアミノシクロヘキサン) 白金 (II) 3. 03 g の水溶液 120 mL を強塩基性陰イオン交換樹脂 (商品名: ダイヤイオン SA-10A (OH<sup>-</sup> 型)、三菱化成社製) を充填したカラムに通液し、さらに水を通液して樹脂を洗う。得られるジヒドロキソ (トランス- $\epsilon$ -1, 2-ジアミノシクロヘキサン) 白金 (II) の水溶液 (180 mL) に N-ホルミル-レーアスパラギン酸 1. 13 g の水溶液 100 mL を加え、45℃で一晩放置する。核反応液に塩酸を加えて pH 2 にし、濃縮乾固する。残渣に水 150 mL と炭酸水素ナトリウム 300 mg を加えて攪拌後不溶物をろ去する。ろ液に希塩酸を加えて pH 3 にする。攪拌下冷却し、析出晶をろ取してクロロ (N-ホルミル-レーアスパルタト-O<sup>+</sup>) (トランス- $\epsilon$ -1, 2-ジアミノシクロヘキサン) 白金 (II) 0. 96 g を淡黄色結晶性粉末として得る。

M. p. 180°C (分解)

クロロ (N-ホルミル-シ-アスパ  
ルタト-O') (トランス-2-1  
, 2-ジアミノシクロヘキサン) 白  
金 (II)

クロロ (N-アセチル-レグルタ  
マト-O') (トランス-*l*-1,  
2-ジアミノシクロヘキサン) 白金  
(II)

$$b) : \text{抑制率} = \frac{C - T}{C} \times 100$$

C = 検体非投与群の平均腫瘍重量  
 T = 検体投与群の平均腫瘍重量

c ) : M T D = 最大耐量

ED<sub>50</sub> = 30%の腫瘍増殖抑制効果を示す投与量

A graph showing a linear relationship. A straight line is plotted, and a single data point is highlighted with a dashed rectangular box. The point is located below the line, indicating a negative residual.

IR  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3400, 3190, 3090, 2920,  
1630, 1380

### 実施例 2～9

対応原料化合物を実施例 1 と同様に処理して下記第 2 表及び第 3 表記載の化合物を得る。

第2章

実施例 No.					融点等	IR $\nu_{max}$ (cm <sup>-1</sup> )
	-R	-Q-	立体配置	注)		
2	-CH <sub>3</sub>	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	DL	淡黄色粉末 M.p. 144 °C (分解)	3400, 3190, 3100, 2920, 1735, 1620, 1380	
3	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	L	淡黄色粉末 M.p. 160 °C (分解)	3350, 3190, 3100, 2920, 1750, 1630, 1380	
4	-H	-CH <sub>2</sub> -	DL	淡黄色粉末 M.p. 160 °C (分解)	3400, 3200, 3100, 2930, 1715, 1640, 1380	

				〔カリウム塩〕 淡黄色粉末 M.p.208 °C (分解)	3410, 3200, 2930, 1660, 1580, 1380
5	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	L	淡黄色粉末 M.p.211 °C (分解)	3400, 3200, 3100, 2920, 1710, 1625, 1385
6	-H	-CH <sub>2</sub> -	D	淡黄色粉末 M.p.185 °C (分解)	3420, 3200, 3100, 2940, 1710, 1645, 1385
7	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	D	淡黄色粉末 M.p.205 °C (分解)	3400, 3200, 3100, 2930, 1715, 1630, 1380
8	-CHCl <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -	DL	淡黄色粉末 M.p.140 °C (分解)	3400, 3250, 2930, 1720, 1650, 1370, 1210
9	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	L	淡黄色粉末 M.p.165 °C (分解)	3400, 3200, 3100, 2930, 1720, 1635, 1380

注)  $\begin{array}{c} \text{O} \text{ NHCOR} \\ \parallel \quad | \\ -\text{OC}-\text{CH}-\text{O}-\text{COOH} \end{array}$  部分の立体配置を表す。

## 第3表

実施例 No	$\begin{array}{c} \text{O} \text{ NHCOR} \\ \parallel \quad   \\ \text{Pt} \quad \text{O}-\text{C}-\text{CH}-\text{O}-\text{COOH} \\ \text{(トキヌ-1)} \quad \text{Br} \quad \text{(DL)} \end{array}$			
	-R	-Q-	融点等	IR $\nu_{max}$ (cm <sup>-1</sup> )
10	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	淡黄色粉末 M.p.230 °C (分解)	3400, 3220, 3100, 2950, 1710, 1630
11	-H	-CH <sub>2</sub> -	〔カリウム塩〕 淡黄色粉末 M.p.192 °C (分解)	3410, 3220, 2930, 1590, 1380

代理人 弁理士 中嶋正二

